

# Idiopathic glomerular disease : a prospective study of chronic haematuria and nephrotic syndrome

Citation for published version (APA):

Nieuwhof, C. M. G. (1999). *Idiopathic glomerular disease : a prospective study of chronic haematuria and nephrotic syndrome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19990115cn>

## Document status and date:

Published: 01/01/1999

## DOI:

[10.26481/dis.19990115cn](https://doi.org/10.26481/dis.19990115cn)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

---

# Summary

This thesis was designed to outline the natural history of idiopathic glomerulonephritis and to identify risk factors for a poor renal prognosis early in the natural history of disease. Patients were all included shortly after patient identification, thus in an early stage of disease, in a prospective regional study. The study outline ruled out a centre-effect, avoiding concentration of patients with an unfavourable prognosis in academic centres. Reviewing current information on patients who enter renal replacement programmes, it is clear that idiopathic glomerulonephritis will remain the cause of renal insufficiency in a substantial number (roughly 20 %) of patients. For treatment of idiopathic glomerulonephritis and tertiary prevention purposes, clinical decision-making should be based on knowledge of the natural course of disease. Key symptoms that herald a poor prognosis should be timely recognised and lead to a proper choice in therapy. The treatment options in idiopathic glomerulonephritis consist of immunosuppressive therapy (prednison with or without cyclophosphamide, cyclosporine, chlorambucil), immunomodulating therapy (such as intravenous immunoglobulin treatment) or symptomatic treatment. The symptomatic therapy includes treatment of hypertension, preferably with ACE-inhibition, restriction of protein when slight renal failure is present, and treatment of hyperlipidemia, hyperparathyroidism. The key question in management of idiopathic glomerulonephritis remains the exact timing of which therapy when to start. Repeat renal biopsies can provide valuable information on the cause of persisting symptoms of renal disease or progression and thus influence this decision.

In **Chapter 1** we discuss the literature of idiopathic haematuria and nephrotic syndrome, especially concerning the role of renal biopsy in these syndromes. In idiopathic non-proteinuric haematuria, where differentiation of urological from glomerular causes is the main problem, current clinical methods, like quantitation of dysmorphic erythrocytes in the urine or determination of serological parameters (e.g. circulating immune complexes) are not sufficient. Renal biopsies are needed to establish the diagnosis, and - as in the case of IgA nephropathy - might reveal information on the prognosis of the individual patient. Furthermore, in establishing a correct diagnosis unnecessary invasive urological examinations are avoided. In membranous glomerulonephritis, a common cause of nephrotic syndrome in adults, renal biopsies do not give information about prognosis, but immune activity may be determined in immunofluorescence studies, guiding decisions about treatment. In contrast to nephrotic syndrome in children, blind immunosuppressive treatment is less successful, as minimal change nephropathy is less prevalent in adults, and is less

prednisone-sensitive. Reviewing the data in chronic renal allograft rejection, we conclude that early in the course of renal disease immune-mediated mechanisms are probably responsible for histological damage and clinical symptoms, while at a certain point in time non-immune-mediated processes are responsible for ongoing injury. Studies in chronic renal allograft rejection have clearly indicated that removal of an immunological drive (alloantigen driven) by re-transplantation into the original donor does no longer abolish renal disease progression when a critical period has elapsed. Clearly, immune and non-immune mechanisms are responsible for disease progression.

In **Chapter 2** we discuss the results of a prospective study on the natural history of 49 adult patients (12 primary IgA nephropathy, 13 thin GBM nephropathy, 20 normal renal tissue and 4 miscellaneous nephropathies) who presented with idiopathic non-proteinuric non-azotaemic haematuria of at least six months duration, in the absence of hypertension and with a negative urological work-up. It has previously been shown that clinical findings at presentation are not helpful in the differential diagnosis of patients with chronic haematuria, as patients with urological causes of bleeding could not be distinguished from those with glomerular haematuria. Median follow-up in this study was 11 years with a range of 8-14 years. At the end of follow-up renal function had remained stable in all subsets except for those with miscellaneous disease. Haematuria was still present in all patients with thin GBM nephropathy, in all but two patients with IgA nephropathy who went into immunopathological remission, in three out of four miscellaneous nephropathies and in seven out of 20 patients with normal renal tissue. Of the latter patients five had a history suggestive of urolithiasis at follow-up, which was in the absence of hypercalciuria and hyperuricosuria. The cause of haematuria corresponded well with the persistence of haematuria: glomerular causes led to persistence of symptoms, while non-nephrological causes showed disappearance of haematuria during follow-up. Seven thin GBM patients, five IgA nephropathy patients and three miscellaneous nephropathies developed hypertension; the incidence of hypertension in each subset was significantly higher than in patients with normal renal tissue. The study shows that in young adults with idiopathic chronic non-proteinuric haematuria of 4 years duration, renal biopsy will give a definite diagnosis in 86 % of the patients, and that those patients with so-called minor glomerular diseases are at high risk for hypertension. Those patients with normal renal tissue have a high incidence of urolithiasis and should have an urological follow-up.

In order to differentiate early Alport syndrome from thin GBM nephropathy we describe in **Chapter 3** the results of a prospective epidemiological study in which 19 normotensive and non-azotaemic adult patients with chronic microscopic (18 of 19) and macroscopic (1 of 19) haematuria and biopsy-proven thin GBM nephropathy were followed for 12 years median (range 9 to 15 years. All renal biopsies showed presence of the Goodpasture antigen when tested immunohistochemically. Presence of Alport syndrome was excluded clinically as none of the patients had complaints of hearing loss or abnormalities by audiography and ophthalmology. Thus, thin GBM lacked the extra-renal symptoms of Alport syndrome and did not fulfil the clinical and histological criteria. At the end of follow-up, the incidence of hypertension in thin GBM nephropathy (35%) exceeded that of healthy clinical controls ( $p=0.048$ ), one of the hypertensives developed mild renal failure. Of our thin GBM patients five presented with significant proteinuria ( $> 250$  mg/day), while this increased during follow-up in another two; this increased proteinuria may associated with the presence of focal and segmental glomerulosclerosis in renal biopsy. In the normotensive patients, the glomerular filtration rate at follow-up as measured by inulin clearance, was reduced in 3 out of 7; these were over 50 years of age. ). Renal biopsies of thin GBM patients at entry showed an increased incidence of focal global glomerulosclerosis when compared to disease controls as IgA nephropathy ( $p=0.047$ ) and normal renal tissue ( $p=0.075$ ). We postulate that the increased incidence of hypertension, development of proteinuria and decreased GFR and ERPF is related to the increased degree of focal global glomerulosclerosis as seen in the initial biopsy and repeat renal biopsies of the thin GBM patients. The fact that decreases in GFR and ERPF were seen in patients who had remained normotensive, suggest that a renal substrate is responsible for the loss in renal function. Histologically, focal global glomerulosclerosis with tubular atrophy and interstitial fibrosis appears a likely substrate. Although no family members were known to have renal disease at inclusion, within four families six elderly first degree relatives had developed unexplained renal insufficiency at the end of follow-up. Thus, thin GBM nephropathy predisposes to premature glomerular obsolescence leading in time to increased incidences of hypertension and late onset renal insufficiency.

In **Chapter 4** we evaluated the long-term follow-up of 27 normotensive non-azotaemic adult idiopathic IgA nephropathy patients with chronic haematuria of at least six months duration, within 2 years after patient identification. As controls 17 thin GBM patients, 24 patients with normal renal tissue and 9 patients with miscellaneous

nephropathies were followed. Median follow-up was 11 years, range 8 to 14 years. Previous studies have identified heavy microscopic haematuria, the absence of gross haematuria, the severity of proteinuria, decreased renal function at the time of renal biopsy and uncontrolled hypertension as risk factors for an unfavourable renal prognosis. A major drawback of these studies is that patients identified early in the natural history of disease are inevitably mixed with those well on the way to end-stage renal disease. Hence many of the risk factors, e.g. old age, hypertension, azotaemia and severe proteinuria are related, since they are secondary to a slowly decreasing renal mass, histologically characterised by global glomerular fibrosis, focal and segmental glomerulosclerosis, interstitial fibrosis and inflammation and vascular hyalinosis. In our study renal biopsies were scored semi-quantitatively in terms of activity and chronicity indices, using a modified NIH scoring system originally developed for lupus nephritis. During follow-up 2 patients with IgA nephropathy went into histological remission, 9 IgA nephropathy patients developed signs of progressive renal disease, consisting of hypertension, increased proteinuria, or a combination of both. Three patients developed renal failure, necessitating dialysis in one. Initial proteinuria over 1 gram/day was associated with a high activity score, extracapillary lesions and with late onset of uraemia. Mesangial IgG deposition and a higher initial chronicity index were associated with development of hypertension during follow-up. Circulating immune complexes, IgG/IgA rheumatoid factor, age and gender had no bearing on disease history. In the multivariate analysis, a high initial chronicity index, erythrocyturia and mesangial IgG deposition are independent determinants of natural history of disease. We conclude that in patients with IgA nephropathy, identified early in the course of disease, erythrocyturia, a high chronicity index and mesangial IgG deposition in the presence of normal renal function are risk factors for poor renal survival. Disappearance of haematuria is associated with remission of IgA nephropathy immunopathologically and a low activity and chronicity index at initial biopsy.

In **Chapter 5** the natural history of idiopathic membranous glomerulonephritis is given; the data derive from the prospective epidemiological study carried out in Limburg between 1978 and 1988. In this study renal biopsies were taken from all patients which presented with signs or symptoms of idiopathic glomerular disease on the basis of strict indications and contra-indications. Patients were followed for more than 10 years. This unique data base shows that idiopathic membranous glomerulonephritis presents almost invariably with recent onset nephrotic syndrome,

normotension, normal renal function and stage 1 histology. Stage 2 and 3 disease were only observed in chronic disease and therefore excluded by the design of the study. This implies that in other studies on the natural history of this disease patients with chronic disease, remissions of the disease, and recent onset disease were all included in the analysis of risk factors for renal insufficiency. Our data show 80% of the patients to be in complete or partial remission after 5 years, 19% to develop end-stage renal disease, about half of which early in the natural history of disease, and 14% to develop late onset recurrent nephrotic syndrome after partial or complete remission. Thrombo-embolic episodes occurred in 14% early in the disease history or after recurrence of nephrotic syndrome. Chronic nephrotic syndrome appeared associated with an enhanced risk for chronic renal insufficiency. In the absence of early chronic renal failure however, a chronic nephrotic syndrome over 2 years duration carried a good prognosis with complete remission in 66%. The chronic renal insufficiencies could be divided in two subsets: those which develop early in the disease history and are presumably immune-mediated and those which develop late and are not necessarily immune-mediated. Repeat renal biopsies are of required to differentiate one subset from the other.

In this thesis we conclude that renal biopsy at presentation gives important information on the diagnosis and prognosis of non-proteinuric and non-azotaemic haematuria. In early IgA nephropathy several clinical and histological criteria are identified which are independent determinants of renal prognosis. In thin GBM nephropathy, we showed that half of the patients develop hypertension, while in older patients in increased risk on renal insufficiency exist. Unfortunately, which patients will actually develop renal insufficiency is not clear at patient presentation, longer follow-up of preferably larger groups should be undertaken to further elucidate this issue. In membranous glomerulonephritis it appears worthwhile to study methods to determine immune-activity of the disease, preferably without having to resort to invasive procedures.

---

## Nederlandse samenvatting



In dit proefschrift worden de resultaten van een studie naar het natuurlijk beloop van idiopathische glomerulaire aandoeningen beschreven. Deze studie is het vervolg op een eerder prospectief onderzoek naar de incidentie van idiopathische glomerulonephritiden, dat plaatsvond tussen 1980 en 1985 in een aantal regionale ziekenhuizen in Zuid-Limburg. Alle patiënten die zich tussen 1980 en 1985 presenteerden met symptomen van een glomerulonephritis werden na nierbiopsie geïnccludeerd. Nierbiopten werden genomen volgens strikte criteria: recent ontstane nierinsufficiëntie (serum creatinine  $> 300 \mu\text{mol/l}$ ), recent ontstaan nefrotisch syndroom (proteïnurie  $> 5 \text{ gram/24 uur}$ , in de afwezigheid van Bence Jones proteïnurie), bij beide indicaties werden biopten binnen zes maanden na patiënt-identificatie genomen. Daarnaast werden biopten genomen bij chronische proteinuria ( $> 0.5 \text{ gram/24 uur}$ , in de afwezigheid van hypertensie) en chronische micro- of macroscopische hematurie met of zonder proteïnurie, in de afwezigheid van urologische problematiek. Bij de laatste indicatie-groepen werden biopten genomen na minstens zes maanden klachten, maar binnen twee jaar na patiënt-identificatie. In het huidige proefschrift worden de resultaten weergegeven van all patiënten met hematurie of nefrotisch syndroom, van deze patiënten bedroeg de follow-up 8 tot 14 jaar, gemiddeld 11 jaar.

Omdat nog steeds ruim 20% van alle patiënten die jaarlijks starten met niervervangende therapie nierinsufficiënt zijn geworden op basis van een idiopathische glomerulonephritis, is het zinvol in deze groep patiënten te proberen nierfunctie-verlies te voorkomen of te vertragen. Dit kan door het geven van immunosuppressieve medicatie, immunomodulerende medicatie of door symptomatische behandeling. De behandeling wordt echter gekenmerkt door onzekerheid over de vraag op welk moment met welk soort therapie gestart moet worden. Kennis van het natuurlijk beloop van glomerulonephritiden kan bijdragen aan de besluitvorming. Het bestuderen van het natuurlijk beloop van glomerulaire aandoeningen is echter vaak gecompliceerd door het feit dat studies slechts voor korte tijd (4 jaar) gefinancierd worden en dat dikwijls patiënten ongeacht de duur van symptomen worden ingesloten. Veel tot nog toe geïdentificeerde risicofactoren voor nierinsufficiëntie bij idiopathische glomerulonephritiden zijn dan ook secundair aan effecten van veroudering, hoge bloeddruk etc. op de nier. In onze studie zijn patiënten geïnccludeerd vroeg in het natuurlijk beloop; omdat financiering onafhankelijk was konden patiënten gemiddeld 11 jaar gevolgd worden. In de diverse hoofdstukken worden het natuurlijk beloop van hematurie en nefrotisch syndroom toegelicht.

In **hoofdstuk 1** bespreken we de literatuur over hematurie en nephrotisch syndroom, waarbij we met name ingaan op het belang van een nierbiopsie. Als patiënten zich melden met hematurie moet als eerste onderkend worden of het bloedverlies door urologische afwijkingen, dan wel door een nierafwijking veroorzaakt wordt. Bloed onderzoek (totaal IgA bepaling, circulerende immuuncomplexen) en onderzoek naar de vorm van de rode bloedcellen in de urine is niet voldoende om het onderscheid tussen urologische of andere oorzaken te maken. Met name bij patiënten zich met geïsoleerde hematurie - zonder proteïnurie - presenteren, zijn nierbiopsien nodig om de exacte diagnose vast te stellen. In een aantal nierziekten, zoals we aantonen voor IgA nephropathie, kan uit het nierbiopt ook informatie gehaald worden over de prognose van de nierziekte. Als bij nierbiopsie blijkt dat een glomerulonephritis de oorzaak is voor de hematurie, hoeft de patiënt niet onnodig onderworpen te worden aan ingrijpende urologische onderzoeken.

Bij patiënten met een membraneuze glomerulonephritis, de meest voorkomende oorzaak van nefrotisch syndroom bij volwassenen, leveren nierbiopsien geen informatie op over de prognose van de patiënt. Wel kan bepaald worden in hoeverre de membraneuze glomerulonephritis immunologisch actief is. Bij kinderen met een nephrotisch syndroom wordt vaak afgezien van een nierbiopt, omdat aangetoond is dat immunosuppressieve medicatie vaak de nierziekte tot rust kan brengen. Bij volwassenen blijkt dit veel moeilijker te zijn, deels omdat een aantal nieraandoeningen - zoals minimale laesie nephropathy - minder voorkomt, deels omdat de glomerulonephritiden minder gevoelig zijn voor prednisolon-behandeling. Om deze reden is "blinde" behandeling van volwassenen met immunosuppressieve medicijnen niet gewenst. Uit proefdiermodellen, zoals diervormen waarbij naar het beloop van een niertransplantatie wordt gekeken, is bekend dat in het begin van een nierziekte de afweer verantwoordelijk is voor ziekteverschijnselen, terwijl later in het ziektebeloop niet afweer gerichte reparatie mechanismen verantwoordelijk zijn voor aanhoudende ziekte verschijnselen. Dus, zowel de afweer als reparatie-mechanismen kunnen de oorzaak zijn van verslechtering van de ziekte.

In **hoofdstuk 2** bespreken we de resultaten van de follow-up van 49 volwassenen (12 met IgA nephropathie, 13 met dunne GBM nierziekte, 20 met normaal nierweefsel en 4 met gemengde nieraandoeningen) die zich allen met 6 maanden bestaande geïsoleerde hematurie - zonder proteïnurie of nierfunctie verlies - en met een normale bloeddruk en normale bevindingen bij urologisch onderzoek

presenteerden. De gemiddelde duur van de follow-up bedroeg 8 tot 14 jaar, gemiddeld 11 jaar. Aan het einde van de follow-up bleek dat bij alle patiënten met dunne glomerulaire membranen ziekte (GBM) ziekte, IgA nephropathie en normaal nierweefsel de nierfunctie stabiel was gebleven, in tegenstelling tot de patiënten met gemengde nieraandoeningen. De hematurie was nog steeds aanwezig bij alle patiënten met dunne GBM ziekte, in vrijwel alle patiënten met IgA nephropathie (twee patiënten bleken in remissie te zijn) en in 7 van de 20 patiënten met normaal nierweefsel. Van deze 7 patiënten bleken er vijf klachten te hebben die pasten bij niersteenlijden, zonder dat in hun urine een te hoog calcium- of urinezuurgehalte werd gevonden. De oorzaak van hematurie hing nauw samen met het verloop van de hematurie: bij glomerulaire afwijkingen bleef de hematurie bestaan, terwijl bij normaal nierweefsel na verloop van tijd - gemiddeld 4 jaar - de hematurie verdween. Zeven patiënten met dunne GBM nierziekte, 5 met IgA nephropathie en 3 patiënten met gemengde nierziekten kregen hoge bloeddruk: hoge bloeddruk kwam bij hen significant veel vaker voor dan bij patiënten met normaal nierweefsel. We concluderen dat bij jonge volwassenen met hematurie - zonder eiwit verlies - dat langer dan 4 jaar bestaat, een nierbiopsie in 86% van de patiënten een definitieve diagnose oplevert. Deze patiënten met zogenaamde "lichte" glomerulaire nierontsteking hebben wel een verhoogde kans op hoge bloeddruk. De patiënten die een nierbiopsie normaal nierweefsel laten zien, moeten vervolgd worden door de uroloog, omdat vaak niersteenlijden de oorzaak is van het bloedverlies in de urine.

In **hoofdstuk 3** gaan we nader in op de ziekte dunne GBM nephropathie. Deze ziekte wordt ook wel *benigne familiale hematurie* genoemd en lijkt qua presentatie op een bekende erfelijke nieraandoening: de ziekte van Alport. Negentien volwassen patiënten met dunne GBM nierziekte werden gedurende 9 tot 15 jaar, gemiddeld 12 jaar, vervolgd. Bijna alle (18 van de 19) patiënten hadden chronische microscopisch hematurie, terwijl 1 patiënt met macroscopisch bloedverlies in de urine had. Bij alle patiënten was middels de nierbiopsie de diagnose dunne GBM nierziekte gesteld. Middels oog- en ooronderzoek werd uitgesloten dat de ziekte van Alport bij deze patiënten bestond: geen van de patiënten klaagde over doofheid, slechtziendheid of had afwijkende bevindingen bij audiografisch onderzoek of oogspiegeling. Bij geen van de patiënten was ten tijde van de eerste biopsie familiale nierinsufficiëntie bekend. Daarnaast werd in alle nierbiopsies van de dunne GBM patiënten met immunofluorescentie het Goodpasture-antigeen aangetoond. Ook herhalingsbiopsies, na 11 jaar ziekte beloop genomen, lieten bij ultrastructureel onderzoek geen

afwijkingen suggestief voor Alport zien. Onze patiënten met dunne GBM nierziekte voldeden dan ook niet aan de criteria voor de ziekte van Alport.

Tijdens de follow-up bleek dat hoge bloeddruk bij dunne GBM patiënten veel vaker voorkwam dan bij patiënten met normaal nierweefsel ( $p = 0.048$ ), één van de dunne GBM patiënten met hypertensie ontwikkelde later nierfunctie-verslechtering. Vijf dunne GBM patiënten lieten een lichte proteïnurie zien van meer dan 250 mg/ 24 uur; in twee patiënten nam dit eiwit verlies belangrijk toe. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt door focale en segmentale glomerulosclerose. Nierbipten van dunne GBM patiënten lieten een toename van focale globale glomerulosclerose zien, zeker wanneer dit werd vergeleken met IgA nephropathie patiënten en normaal nierweefsel patiënten die zich met dezelfde klachten presenteerden. Bij de dunne GBM patiënten, met een normale bloeddruk tijdens het hele ziektebeloop, bleek dat bij GFR metingen een vermindering van de nierfunctie in 3 oudere ( $> 50$  jaar) patiënten lieten zien. We vermoeden dat het ontstaan van hoge bloeddruk, toename van proteïnurie en achteruitgang van de nierfunctie wordt veroorzaakt door de toegenomen glomerulosclerose, zoals gezien wordt in de eerste nierbipten. Immers, het feit dat afname in GFR wordt gezien in patiënten met een normale bloeddruk, suggereert dat een renaal probleem verantwoordelijk is voor de nierfunctie-verslechtering en toegenomen focale globale glomerulosclerose met tubulus atrofie en interstitiële fibrose lijkt een plausible oorzaak. Overigens bleek dat, hoewel dit niet bekend was ten tijde van het oorspronkelijke nierbiopt, in 4 families 6 oudere eerste graads familieleden aanwezig te zijn met onverklaard nierfalen, het geen suggereert dat op de lange termijn dunne GBM nephropathie aanleiding kan geven tot nierfalen, terwijl op de middellange termijn hoge bloeddruk ontstaat.

In hoofdstuk 4 geven we de follow-up van 27 normotensive volwassenen met idiopathische IgA nephropathie die zich presenteerden met chronische hematurie van minstens 6 maanden en die binnen 2 jaar gebiopteerd zijn. Als controle groepen zijn 17 dunne GBM patiënten, 24 patiënten met normaal nierweefsel en 9 patiënten met gemengde glomerulopathiën gebruikt, die eveneens vanwege chronische hematurie werden gebiopteerd. De gemiddelde follow-up bedroeg 11 jaar, range 8 - 14 jaar. Eerdere studies naar het natuurlijk beloop van en risico factoren voor nierinsufficiëntie bij IgA nephropathie hebben aangetoond dat "hevige" microscopische hematurie, ernst van proteïnurie, nierinsufficiëntie ten tijde van de nierbiopsie en onbehandelde hypertensie onafhankelijke risico factoren zijn voor het ontstaan van nierinsufficiëntie. In deze studies zijn echter patiënten, die vroeg in het ziektebeloop geïdentificeerd zijn,

vermengd met patiënten die reeds langdurige nierschade hebben ondergaan. Om deze reden hangen diverse risico factoren zoals leeftijd, hypertensie, nierinsufficiëntie en ernstige proteinurie samen, omdat ze allen secundair zijn aan afname van nierweefsel, histologisch gekenmerkt door focale globale glomerulosclerose, focale en segmentale glomerulosclerose, interstitiële nephritis, interstitiële fibrose en vasculaire hyalinose. In onze studie werden nierbiopten histologisch gescoord volgens gemodificeerde NIH criteria, oorspronkelijk geformuleerd voor lupus nephritis, in termen van activiteit en chroniciteit. Initiële proteinurie hoger dan 1 gram/24 uur was geassocieerd met een hogere activiteitsindex, het bestaan van extracapillaire laesies en ontstaan van nierinsufficiëntie. Mesangiale IgG depositie en een hoge chroniciteits-index waren geassocieerd met ontwikkeling van hypertensie. Gedurende de follow-up gingen 2 patiënten met een idiopathisch IgA nephropathie in histologische remissie, 9 patiënten hadden symptomen van progressieve nierziekte zoals hypertensie, toename proteinurie of een combinatie van deze. Drie patiënten ontwikkelden nierinsufficiëntie, hiervan werd 1 patiënt dialyse-afhankelijk. Circulerende immuuncomplexen, IgG-IgA rheumafactoren, leeftijd en geslacht hadden geen invloed op het ziektebeloop. In de multivariate analyse waren een hoge chroniciteit index, persisterende erythrocyturie en mesangiale IgG depositie onafhankelijke factoren in het natuurlijk beloop van IgA nephropathie.

We concluderen dat bij patiënten die vroeg in het ziektebeloop van IgA nephropathie geïdentificeerd worden erythrocyturie, hoge chroniciteits-score en mesangiale IgG afzetting risicofactoren zijn voor een slechte renale prognose. Het verdwijnen van hematurie is geassocieerd met immunopathologische remissie van IgA nephropathie en met lage activiteits- en chroniciteits scores bij de initiële biopsie.

In hoofdstuk 5 bespreken we de resultaten van de follow-up bij membraneuze glomerulonephritis, de meest voorkomende oorzaak voor nephrotisch syndroom bij volwassenen. Diverse studies hebben het natuurlijk beloop van iMGN bestudeerd, maar de resultaten van deze studies zijn moeilijk te interpreteren omdat verschillende patiënten populaties bestudeerd zijn, geen informatie over histologische stadiëring wordt gegeven en er weinig patiënten met stadium 1 - en dus vroege ziekte - bestudeerd zijn. In onze prospectieve regionale studie werden alle patiënten geïncludeerd die tussen 1978 - 1987 gebiopteerd werden vanwege een recent ontstaan nephrotisch syndroom. Vierentwintig patiënten hadden een idiopathische membraneuze glomerulonephritis. Alle patiënten hebben een nephrotisch syndroom (proteinurie > 5 gram/24 uur), waren normotensief, hadden een creatinine klaring > 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

en hadden stadium 1 histologie met bij immunofluorescentie IgG, C3 en C5b-9 afzetting, in de afwezigheid van interstitiële afwijkingen. De incidentie van iMGN was opvallend constant in de observatie periode en bedroeg 1.2 per  $15 \times 10^6$  volwassenen per at risk per jaar. Éénentwintig onbehandelde patiënten werden gevolgd voor 8 tot 14 jaar, gemiddeld 11 jaar. Van deze patiënten was 80% in remissie (compleet 57%, partieel 23%) na 5 jaar, late recidieven van nephrotisch syndroom ontstonden in 19% van de patiënten en chronische nierinsufficiëntie, vroeg of laat ontstaan, ontstond eveneens in 19%. Thrombo-embolische verschijnselen bestonden in 14% van de patiënten, vroeg in het ontstaan van het nephrotisch syndroom of ten tijde van een recidief. De hoogte van initiale proteïnurie had geen invloed op renale prognose. Aanhoudend nephrotisch syndroom van meer dan 2 jaar was geassocieerd met een toegenomen risico op chronische nierinsufficiëntie. In de afwezigheid van vroege nierinsufficiëntie is de prognose van aanhoudend nephrotisch syndroom echter goed met complete remissie in 66%. De chronische nierinsufficiënties kunnen in twee groepen verdeeld worden: vroeg ontstane nierinsufficiëntie, welke waarschijnlijk immuun gemedieerd is en laat ontstane nierinsufficiëntie, die niet noodzakelijkerwijs immuun gemedieerd zijn. Herhalingsbipten zijn noodzakelijk om de immuun gemedieerde van de niet-immuun gemedieerde oorzaken te onderscheiden.

In dit proefschrift concluderen we dat nierbipten belangrijke informatie levert over diagnose en prognose in hematurie. In IgA nephropathie hebben we enkele klinische en histologische criteria geïdentificeerd die onafhankelijke factoren zijn in het ziektebeloop. In dunne GBM nephropathie hebben we laten zien dat de helft van de patiënten hypertensie ontwikkelt, terwijl oudere patiënten meer kans op nierinsufficiëntie lopen. Vooralnog is onduidelijk welke patiënten met GBM nephropathie nierinsufficiënt zullen worden, hiervoor zijn aanvullende studies van langere duur en in grotere groepen nodig. In membraneuze glomerulonephritis zijn nierbipten nodig om de immunologische activiteit van de ziekte vast te stellen, alvorens met immunosuppressieve therapie gestart kan worden. Vooralnog ontbreken niet-invasieve methodes om immunologische activiteit te onderkennen.